

PCT/KR 03/00611

RO/KR 27.03.2003

REC'D 15 APR 2003

WIPO PCT

10/509314



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2002-0016866
Application Number

출원 년 월 일 : 2002년 03월 27일
Date of Application MAR 27, 2002

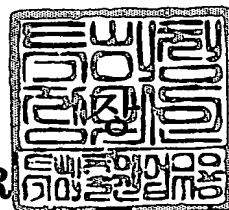
출원인 : 노인섭
Applicant(s) NOH, IN SUP



2003 년 03 월 27 일

특 허 청

COMMISSIONER



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2002.03.27
【발명의 명칭】	생분해성 고분자 지지체층을 포함하는 하이브리드 인공혈관 및 그의 제조 방법
【발명의 영문명칭】	Hybrid Grafts Including Biodegradable Polymer Supporting Layer And Manufacturing Process Thereof
【출원인】	
【성명】	노인섭
【출원인코드】	4-2002-010538-3
【대리인】	
【성명】	이철희
【대리인코드】	9-1998-000480-5
【포괄위임등록번호】	2002-021023-6
【발명자】	
【성명】	노인섭
【출원인코드】	4-2002-010538-3
【심사청구】	청구
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인 이철희 (인)
【수수료】	
【기본출원료】	20 면 29,000 원
【가산출원료】	2 면 2,000 원
【우선권주장료】	0 건 0 원
【심사청구료】	15 항 589,000 원
【합계】	620,000 원
【감면사유】	개인 (70%감면)
【감면후 수수료】	186,000 원
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】**【요약】**

본 발명은 생분해성 고분자 지지체층을 포함하는 하이브리드 인공혈관 및 그의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 인공혈관의 내부와 외부의 표면에 약물/생분해성 지지체층을 형성시켜 생체 적합성이 증가되고, 혈관 개통률이 개선된 하이브리드 인공혈관 및 그의 제조 방법을 제공한다.

【대표도】

도 1

【명세서】

【발명의 명칭】

생분해성 고분자 지지체층을 포함하는 하이브리드 인공혈관 및 그의 제조 방법
{Hybrid Grafts Including Biodegradable Polymer Supporting Layer And Manufacturing
Process Thereof}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 생분해성 고분자 지지체층을 포함하는 하이브리드 인공혈관의 제조공정도,

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 생분해성 고분자 지지체층을 포함하는 하이브리드 인공혈관의 단면도,

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 하이브리드 인공혈관의 단면 사진,

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 생분해성 지지체층을 포함하는 인공혈관의 외부 표면 사진,

도 5는 본 발명에 따른 생분해성 지지체층을 포함시키기 전의 인공혈관층의 단면 사진,

도 6은 본 발명에 따른 생분해성 지지체층을 포함시키기 전의 인공혈관층의 표면사진을 나타낸다.

도면의 주요부분에 대한 부호의 설명

10 : 인공혈관층 11 : 생분해성 고분자 지지체층

12 : 외부 튜브 13 : 내부 튜브

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <10> 본 발명은 생분해성 고분자 지지체층을 포함하는 하이브리드 인공혈관 및 그의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 인공혈관의 내부와 외부의 표면에 약물/생분해성 지지체층을 형성시켜 생체 적합성이 증가되고, 혈관 개통률이 개선된 하이브리드 인공혈관 및 그의 제조 방법을 제공한다.
- <11> 인공 혈관은 생체 내에서 단절된 혈액의 흐름을 복원하기 위해 사용되는 인공 장치로서 이와 같은 인공 혈관은 영구적으로 사용 가능해야 하므로 높은 안정성이 필요하며, 또한 우수한 생체 적합성과 조직 적합성이 있는 소재로 구성될 필요가 있다.
- <12> 현재 구입 가능한 의료용 인공 혈관으로는 PET 또는 연신 폴리테트라플루오로에틸렌(이하 'ePTFE'라 함)으로 제조된 것 또는 생체 조직에서 유래된 것 등이 있다. 특히 상기 ePTFE는 마이크론 단위의 미세구멍 구조를 가진 인공혈관용 고분자 물질로서 대구경 (내부 직경 > 5 mm) ePTFE는 현재 상용화되어 환자에 이식되고 있으나, 소구경 ePTFE는 이식 후 낮은 개통률 등으로 인하여 인공혈관으로 사용하는 데 있어 문제점을 가지고 있다.

<13> 또한 기존의 ePTFE 처리 방법은 플라즈마 처리하거나 세포부착유도 단백질을 ePTFE 표면에 코팅하여 세포부착을 유도하였으나, 혈관으로 이식하는 경우 배양된 세포들이 인공혈관의 표면으로부터 탈착되어 환자에 장기간 이식하는 데는 한계가 있었다.

<14> 따라서 ePTFE 인공혈관의 개통률을 높이고, 생체 적합성을 개선하기 위한 조직공학용 ePTFE 인공혈관이 여전히 요구되고 있다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<15> 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 생분해성 지지체층을 포함하는 하이브리드 인공혈관을 제공하는 것이다.

<16> 본 발명이 이루고자 하는 다른 기술적 과제는 상기 하이브리드 인공혈관의 제조 방법을 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

<17> 상기 기술적 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 비분해성 인공혈관층의 내면 또는 외면 중 적어도 일면에 생분해성 고분자로 된 지지체층을 갖는 것을 특징으로 하는 하이브리드 인공혈관을 제공한다.

<18> 상기 하이브리드 인공혈관에서 상기 생분해성 고분자는, 폴리글리콜리드, 폴리락티드, 폴리락티드-글리콜리드 공중합체, 키토산, 젤라틴, 알긴산 및 콜라겐으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것이 바람직하다.

<19> 상기 하이브리드 인공혈관에서, 상기 비분해성 인공혈관층은 폴리우레탄 유도체, 다크론, 또는 연신 폴리테트라플루오로에틸렌 등이 바람직하다.

- <20> 본 발명의 일 태양에 따르면, 상기 하이브리드 인공혈관은 약물을 더 포함하며, 상기 약물이 상기 비분해성 인공혈관층의 미세기공 공간, 상기 생분해성 고분자로 된 지지체층 및 상기 인공혈관층과 지지체층의 접촉면으로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 장소에 저장되는 것이 바람직하다.
- <21> 본 발명의 일 태양에 따르면, 상기 약물은 혈관 내피세포 성장인자, 섬유아세포 성장인자, 신경조직 성장인자, 혈소판 유래 성장인자, 헤파린, 트롬빈, 라미닌, 피브로넥틴 및 콜라겐으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상이 바람직하다.
- <22> 본 발명의 일 태양에 따르면, 상기 생분해성 고분자로 된 지지체층은 다공성인 것이 바람직하다.
- <23> 본 발명의 일 태양에 따르면, 상기 생분해성 고분자로 된 지지체층이 상기 인공혈관층 상에 반복적인 코팅에 의해 형성되는 것이 바람직하다.
- <24> 본 발명의 일 태양에 따르면, 상기 비분해성 인공혈관층의 표면은 물리적 혹은 화학적으로 개질된 것이 바람직하다.
- <25> 상기 다른 기술적 과제를 해결하기 위하여 본 발명은,
- <26> 생분해성 고분자를 유기용매에 용해시켜 생분해성 고분자 용액 A를 제조하는 단계;
- <27> 상기 고분자 용액 A에 포로젠을 첨가하는 단계;
- <28> 상기 생분해성 고분자와 동일 또는 상이한 생분해성 고분자를 용해시켜 생분해성 고분자 용액 B를 제조하는 단계;
- <29> 상기 생분해성 고분자 용액 B를 인공혈관층의 미세 기공 내에 포함시키는 단계;
- <30> 상기 인공혈관층의 내, 외부에 튜브를 삽입하는 단계;

- <31> 상기 인공혈관층과 튜브 사이의 공간에 상기 생분해성 고분자 용액 A를 충전하는 단계;
- <32> 상기 생분해성 고분자 용액 A가 충전된 인공혈관층을 건조하여 유기용매를 제거하는 단계; 및
- <33> 상기 생분해성 고분자 용액 A가 충전된 인공혈관층을 수욕에서 포로젠을 제거하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 하이브리드 인공혈관의 제조 방법을 제공한다.
- <34> 본 발명은 혈관 개통률을 개선한 인공혈관에 관한 것으로, 특히 생분해성 고분자 지지체층을 포함하는 하이브리드 형태의 인공혈관에 관한 것이다. 구체적으로 본 발명은 비분해성 인공혈관층을 약물 담체와 생분해성 고분자 지지체층으로 보강한 다음, 세포배양을 함으로써 혈관조직을 형성시킬 수 있는 하이브리드 인공혈관 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.
- <35> 본 발명의 하이브리드 형태의 인공혈관은 비분해성 인공혈관층의 내면 및 외부 중 적어도 일면상에 생분해성 고분자 지지체층이 형성되어 있으며, 상기 인공혈관층의 내부 및 생분해성 지지체층에는 약물이 저장될 수 있으며, 상기 생분해성 지지체층이 생분해됨으로써 혈관세포들이 조직을 재생시킬 수 있게 된다.
- <36> 즉, 상기와 같은 본 발명의 하이브리드 인공혈관은 그 내부 및/또는 외부에 형성된 생분해성 지지체층의 표면이 세포 부착능이 부족한 비분해성 인공혈관층을 대체하므로 세포부착능이 향상되는 효과를 갖게 된다. 따라서 생분해성 고분자 지지체층의 내부와 외부 표면에 세포를 배양하고, 첨가된 지지체층이 생분해되는 동안 심은 세포(Seeded

Cells)가 혈관조직을 재생시킬 수 있으므로 하이브리드 인공혈관의 내부와 외부 표면에 신생조직 형성을 유도하여 조직공학 인공혈관을 제조할 수 있게 된다.

<37> 또한 상기 비분해성 인공혈관층의 기공과, 그 위에 형성된 생분해성 고분자 지지체층에 약물을 첨가하여 약물이 첨가된 생분해성 고분자 지지체층으로 전환시켜 약물이 포함된 하이브리드 인공혈관이 형성된다. 이와 같은 하이브리드 인공혈관은 전달된 약물의 종류 및 방출속도의 조절, 형성된 생분해성 지지체층의 분해속도, 세포부착능력, 지지체층의 분해에 따라 형성되는 신생조직의 두께 등을 조절할 수 있어 생분해와 국부적 약물 전달에 의하여 다양한 용도를 가질 수 있게 된다.

<38> 한편, 상기 본 발명의 하이브리드 인공혈관에서 비분해성 인공혈관층 상에 형성되는 생분해성 고분자 지지체층의 소재로서는 폴리글리콜리드, 폴리락티드, 폴리락티드-글리콜리드 공중합체 등의 합성고분자나, 키토산, 젤라틴, 알긴산 및 콜라겐 등의 천연고분자로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상을 사용할 수 있다. 이들은 다공성을 갖는 것이 바람직하다.

<39> 또한 상기 본 발명의 하이브리드 인공혈관에서, 상기 비분해성 인공혈관층은 폴리우레탄 유도체, 다크론(상품명), 또는 연신 폴리테트라플루오로에틸렌(ePTFE) 등이 바람직하다. 특히 ePTFE가 더욱 바람직하다.

<40> 상기한 바와 같이, 본 발명의 하이브리드 인공혈관은 약물을 더 포함할 수 있으며, 상기 약물은 상기 비분해성 인공혈관층의 미세기공 공간, 상기 생분해성

고분자로 된 지지체층, 및 상기 인공혈관층과 지지체층의 접촉면으로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 장소에 저장될 수 있다. 이와 같은 약물의 예로서는 혈관 내피 세포 성장인자, 섬유아세포 성장인자, 신경조직 성장인자, 혈소판 유래 성장인자 등과 같이 세포배양을 할 때 시그널로 작용하여 조직형성과 세포증식을 촉진하거나, 헤파린, 트롬빈 등과 같이 혈액 혹은 혈액 세포 등과 상호작용을 조절할 수 있는 시그널로 작용하거나, 라미닌, 피브로넥틴, 콜라겐 등과 같이 세포부착을 향상시키는 약물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상을 예로 들 수 있다.

<41> 더욱이 상기 생분해성 고분자로 된 지지체층은 상기 비분해성 인공혈관층 상에 반복적인 코팅에 의해 형성되는 것이 보다 바람직하다.

<42> 또한 상기 비분해성 인공혈관층의 표면은 물리적 혹은 화학적으로 개질된 것이 바람직하다.

<43> 상기와 같은 본 발명의 하이브리드 인공혈관은, 생분해성 고분자를 유기용매에 용해시킨 후 포로젠을 첨가하여 생분해성 고분자 용액 A를 제조하고, 상기 생분해성 고분자와 동일 또는 상이한 생분해성 고분자를 유기 용매에 용해시켜 생분해성 고분자 용액 B를 제조한 후, 상기 생분해성 고분자 용액 B를 인공혈관층의 미세 기공 내에 포함시켜 얻어진 인공혈관층의 내, 외부에 튜브를 삽입하고, 이어서 상기 인공혈관층과 튜브 사이에 형성된 공간에 상기 생분해성 고분자 용액 A를 충전하며, 이를 건조하여 유기용매를 제거하고, 다음으로 수욕에서 포로젠을 제거하여 얻어진다.

<44> 상기 생분해성 고분자는 약물을 미리 포함시켜 사용할 수 있다.

<45> 상기 포로젠으로 탄산수소암모늄 또는 염화나트륨을 사용하는 것이 바람직하다.

- <46> 상기 생분해성 고분자를 용해시키기 위한 유기용매로서는 상기 고분자를 용해하기 위하여 통상적으로 사용될 수 있는 것이라면 제한 없이 사용할 수 있으며, 디클로로메탄 또는 디옥산이 바람직하다.
- <47> 상기 생분해성 고분자는 약물이 담긴 생분해성 고분자 비드를 사용하는 것도 가능하다.
- <48> 상기 생분해성 고분자 용액 B를 비분해성 인공혈관층의 미세기공에 포함시키기 위한 방법의 일례를 들면, 비분해성 인공혈관층의 한쪽 끝을 지혈대로 막고 약물이 포함/비포함된 생분해성 고분자 용액 B를 주사기에 넣고, 상기 용액 B를 필터링시켜, 생분해성 고분자가 인공혈관 벽의 미세기공에 포함되도록 할 수 있다.
- <49> 상기 인공혈관층과 튜브 사이에 형성된 공간에 상기 생분해성 고분자 용액 A를 충전하기 위해서는, 상기 인공혈관층의 내부 및 외부에 삽입한 튜브와 비분해성 인공혈관층의 한쪽 끝들을 일직선으로 배열한 다음, 테플론 필름과 테이프로 튜브와 인공혈관층 입구를 막아 2개의 튜브와 인공혈관층이 동일 축을 가지면 한쪽 끝부분이 막힌 형태를 제조한 후, 한쪽 끝부분이 막힌 부분을 바닥으로 하여 직각으로 세운 다음, 인공혈관층 내부와 외부의 빈 공간을 상기 생분해성 고분자 용액 A로 충전하게 된다.
- <50> 상기와 같은 방법으로, 비분해성 인공혈관층의 내부와 외부표면과 벽의 기공에 약물이 포함 및/또는 비포함된 생분해성 고분자 지지체층이 형성된 하이브리드 인공혈관을 제조할 수 있게 된다.
- <51> 이하 실시예와 실험례를 통하여 본 발명을 더욱 자세히 설명하나, 본 발명의 기술 사상은 이에 한정되는 것은 아니다.

<52> <실시 예 1> PLGA/키토산/ePTFE 하이브리드 인공혈관 제조

<53> 0.6 g의 PLGA[Poly(Lactic-co-Glycolic Acid): 75:25]를 6 ml의 디옥산(Dioxane)을 포함한 20 ml의 바이알(Vial)에 넣고 상온에서 3 시간 동안 교반하면서 용해한 다음, 6 g의 탄산수소암모늄을 첨가하였다. 마찬가지로 20 ml 용량의 바이알에 3 ml의 0.2 M 아세트산 용액에 키토산을 넣어 1 %의 키토산 용액을 제조하였다.

<54> 상기 1 %의 키토산 용액을 6 mm의 내부 직경을 가진 ePTFE 인공혈관 미세기공을 통한 필터링과정을 통하여 ePTFE 벽의 기공에 키토산을 로딩하였다. 도 2에 도시된 바와 같이 키토산 용액을 필터링한 샘플을 직경이 서로 다른 2개의 플라스틱 튜브 (4 mm의 외부 직경 튜브와 10 mm의 내부 직경을 가진 튜브)에 동일 축이 되도록 포개어 배열하여 모형을 제작하였다.

<55> 상기 4 mm 외부 직경을 가진 플라스틱 튜브와 ePTFE 인공혈관 내부 사이의 공간과 10 mm 내부 직경과 ePTFE 인공혈관 외부 사이에 형성된 공간에 PLGA 용액을 첨가하여 생분해성 고분자가 첨가된 모형을 제조하였다. 형성된 모형을 건조시킨 후, 플라스틱 튜브로 만들어진 샘플의 포로젠을 제거시켜 기공을 가진 생분해성 지지체가 ePTFE 인공혈관의 내부와 외부에 생성된 하이브리드 인공혈관을 제조하였다.

<56> <실시 예 2> PLGA/젤라틴/ePTFE 하이브리드 인공혈관 제조

<57> 실시예 1의 키토산 대신 젤라틴을 사용하여 동일한 방법으로 하이브리드 ePTFE 인공혈관을 제조하였다.

- <58> <실시에 3> PLGA/히알론산/ePTFE 하이브리드 인공혈관 제조
- <59> 실시예 1의 키토산 대신에 히알론산(Hyaluronic Acid)을 사용하여 동일한 방법으로 하이브리드 ePTFE 인공혈관을 제조하였다.
- <60> <실시에 4> NaCl을 포로젠으로 이용한 하이브리드 인공혈관 제조
- <61> 실시예 1의 탄산수소암모늄 대신에 NaCl을 포로젠으로 사용하여 하이브리드 ePTFE 인공혈관을 제조하였다.
- <62> <실시에 5> 약물이 포함된 생분해성 구슬로 지지체 형성에 의한 하이브리드 인공혈관 제조
- <63> 실시예 1의 PLGA 용액 대신에 약물이 포함된 생분해성 구슬을 이용하여 제조한 생분해성 지지체를 보강하여 하이브리드 인공혈관을 제조하였다.
- <64> <실시에 6>
- <65> 실시예 1의 ePTFE 대신에 화학적으로 개질된 ePTFE를 사용하여 하이브리드 ePTFE 인공혈관을 제조하였다.
- <66> <실험례 1> 하이브리드 ePTFE 인공혈관의 형태학적 변화 측정

<67> 주사전자현미경(Scanning Electron Microscopy)을 사용하여, 하이브리드 ePTFE 인공혈관에 분해성 지지체의 보강 전·후의 형태학적 변화를 조사하였다. 도 5는 생분해성 지지체를 첨가하기 전의 ePTFE 인공혈관의 단면 사진이다. 도 3은 실시예 1에 의해 생분해성 지지체가 보강된 ePTFE 인공혈관 단면 사진이다. 사진에서와 같이 지지체 제조 전에는 ePTFE만이 존재하였으나, 지지체 제조공정을 거친 후에는 ePTFE 인공혈관의 내부와 외부에 다공성 생분해성 지지체가 보강되었음을 확인할 수 있었다. 외부의 표면에도 지지체가 보강되었음을 확인할 수 있으며 또한 다공성이 형성되었음을 알 수 있다.

<68> <실험례 2> 하이브리드 ePTFE 인공혈관의 생분해성 측정

<69> 하이브리드 ePTFE 인공혈관에 존재하는 생분해성 지지체의 분해현상을 살펴보기 위하여 제조된 하이브리드 인공혈관을 상온에서 pH 7의 버퍼 용액에 담가 1 개월 간에 걸친 분해현상을 관찰하였다. 수화에 의한 분해가 진행되는 샘플을 건조기에 건조시켜 일정 기간의 간격으로 그 건조 중량의 변화를 측정하였다. 또한, 샘플을 약산성의 수용액에 넣어두면서 상기와 동일한 방법으로 건조 중량을 측정한 결과 샘플 중량 감소가 점진적으로 발생하여 생분해성 지지체가 보강된 인공혈관을 제조하였음을 알 수 있다.

<70> <실험례 3> 생분해성 지지체가 보강된 ePTFE 인공혈관의 화학 조성 비교

<71> 지지체 보강 전·후의 하이브리드 ePTFE 인공혈관의 표면 화학 조성을 X-선 전자화학분석기(X-ray Photoelectron Microscopy)로 분석하였다. ePTFE 인공혈관의 표면화학 분석도로부터 표면은 불소와 탄소원소만 존재함을 알 수 있다. 지지체가 보강된 ePTFE

인공혈관은 ePTFE의 화학구조 성분인 불소를 전혀 발견할 수 없으며 PLGA의 화학구조 성분인 탄소와 산소만으로 구성되어 생분해성 지지체가 보강된 하이브리드 인공혈관을 제조하였음을 확인할 수 있다.

<72> <실험례 4> 하이브리드 인공혈관 표면에서의 섬유아세포 배양 비교 실험

<73> 표면개질 전·후의 ePTFE 인공혈관의 생체 적합성을 알아보기 위하여 섬유아세포를 배양하여 비교 실험을 하였다. 표면개질 전의 ePTFE 인공혈관과 실시예 1의 방법으로 지지체가 보강된 샘플은 세포부착이 현저히 증가함을 알 수 있다. 각각 섬유아세포(1×10^6 세포/ cm^2)를 직접 배양하거나, 피브로넥틴과 같은 세포부착 단백질을 흡착시킨 다음 세포 배양을 하였다. 그 결과, ePTFE 인공혈관의 경우에는 표면적의 5 % 이하에 대해서만 세포부착 유도 현상을 보였다. 그러나, 실시예 1의 방법으로 생분해성 지지체를 가진 ePTFE 인공혈관에는, 세포부착이 현저히 증가하여 표면적의 80 % 이상에 대하여 세포부착이 유도되었음을 확인할 수 있었다.

<74> <실험례 5> 약물이 저장된 하이브리드 ePTFE 인공혈관의 약물전달 측정

<75> 약물이 전달된 ePTFE의 약물 방출 실험을 한 결과 ePTFE 인공혈관의 미세기공으로부터 약물이 서서히 방출됨을 트리튬(Tritium)이 연결된 헤파린(H^3 -Heparin)을 사용하여 확인하였다.

【발명의 효과】

<76> 본 발명에 따르면, 새로운 혈관조직이 재생되어 혈관 개통률이 향상된 하이브리드 인공혈관 및 그의 제조 방법이 제공되며, 첨부된 약물에 의하여 세포배양과 조직재생을 촉진할 수 있다. 또한, 본 발명에 의해 개발된 하이브리드 인공혈관에서 생분해성 지지체가 시간이 지남에 따라 분해가 진행되고 동시에 새로운 혈관조직 재생이 가능하게 된다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

비분해성 인공혈관층의 내면 또는 외면 중 적어도 일면에 생분해성 고분자로 된 지지체층을 갖는 것을 특징으로 하는 하이브리드 인공혈관.

【청구항 2】

제 1항에 있어서, 상기 생분해성 고분자가 폴리글리콜리드, 폴리락티드, 폴리락티드-글리콜리드 공중합체 및 폴리카프롤락톤과 같은 합성고분자와, 키토산, 젤라틴, 알긴산, 히알론산 및 콜라겐 등과 같은 천연고분자로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 하이브리드 인공혈관.

【청구항 3】

제 1항에 있어서, 상기 비분해성 인공혈관층이 폴리우레탄 유도체, 다크론, 또는 연신 폴리테트라플루오로에틸렌을 포함하는 것을 특징으로 하는 하이브리드 인공혈관.

【청구항 4】

제 1항에 있어서, 약물을 더 포함하며, 상기 약물이 상기 비분해성 인공혈관층의 미세기공 공간, 상기 생분해성 고분자로 된 지지체층, 및 상기 인공혈관층과 지지체층의 접촉면으로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 장소에 저장되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 인공혈관.

【청구항 5】

제 4항에 있어서, 상기 약물이 혈관 내피세포 성장인자, 섬유아세포 성장인자, 신경조직 성장인자, 혈소판 유래 성장인자, 헤파린, 트롬빈, 라미닌, 피브로넥틴 및 콜라

겐으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 하이브리드 인공혈관.

【청구항 6】

제 1항에 있어서, 상기 생분해성 고분자로 된 지지체층이 다공성인 것을 특징으로 하는 하이브리드 인공혈관.

【청구항 7】

제 1항에 있어서, 상기 생분해성 고분자로 된 지지체층이 상기 인공혈관층 상에 반복적인 코팅에 의해 형성되는 것을 특징으로 하는 하이브리드 인공혈관.

【청구항 8】

제 1항에 있어서, 상기 비분해성 인공혈관층의 표면이 물리적 혹은 화학적으로 개질된 것임을 특징으로 하는 하이브리드 인공혈관.

【청구항 9】

생분해성 고분자를 유기용매에 용해시켜 생분해성 고분자 용액 A를 제조하는 단계;
상기 고분자 용액 A에 포로젠을 첨가하는 단계;
상기 생분해성 고분자와 동일 또는 상이한 생분해성 고분자를 용해시켜 생분해성 고분자 용액 B를 제조하는 단계;
상기 생분해성 고분자 용액 B를 인공혈관층의 미세 기공 내에 포함시키는 단계;
상기 인공혈관층의 내, 외부에 튜브를 삽입하는 단계;
상기 인공혈관층과 튜브 사이의 공간에 상기 생분해성 고분자 용액 A를 충전하는 단계;

상기 생분해성 고분자 용액 A가 충전된 인공혈관층을 건조하여 유기용매를 제거하는 단계; 및

상기 생분해성 고분자 용액 A가 충전된 인공혈관층을 수욕에서 포로젠을 제거하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 하이브리드 인공혈관의 제조 방법.

【청구항 10】

제 9항에 있어서, 상기 생분해성 고분자가 폴리글리콜리드, 폴리락티드, 폴리락티드-글리콜리드 공중합체, 키토산, 젤라틴, 알긴산 및 콜라겐으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 하이브리드 인공혈관의 제조 방법.

【청구항 11】

제 9항에 있어서, 상기 비분해성 인공혈관층이 폴리우레탄 유도체, 다크론, 또는 연신 폴리테트라플루오로에틸렌을 포함하는 것을 특징으로 하는 하이브리드 인공혈관의 제조 방법.

【청구항 12】

제 9항에 있어서, 상기 생분해성 고분자 용액 A 및 B가 약물을 더 포함하며, 상기 약물은 성장인자 또는 세포외기질을 포함하는 것을 특징으로 하는 하이브리드 인공혈관의 제조 방법.

【청구항 13】

제 12항에 있어서, 상기 약물이 혈관 내피세포 성장인자, 섬유아세포 성장인자, 신경조직 성장인자, 혈소판 유래 성장인자, 헤파린, 트롬빈, 라미닌, 피브로넥틴 및 콜라

겐으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 하이브리드 인공혈관의 제조 방법.

【청구항 14】

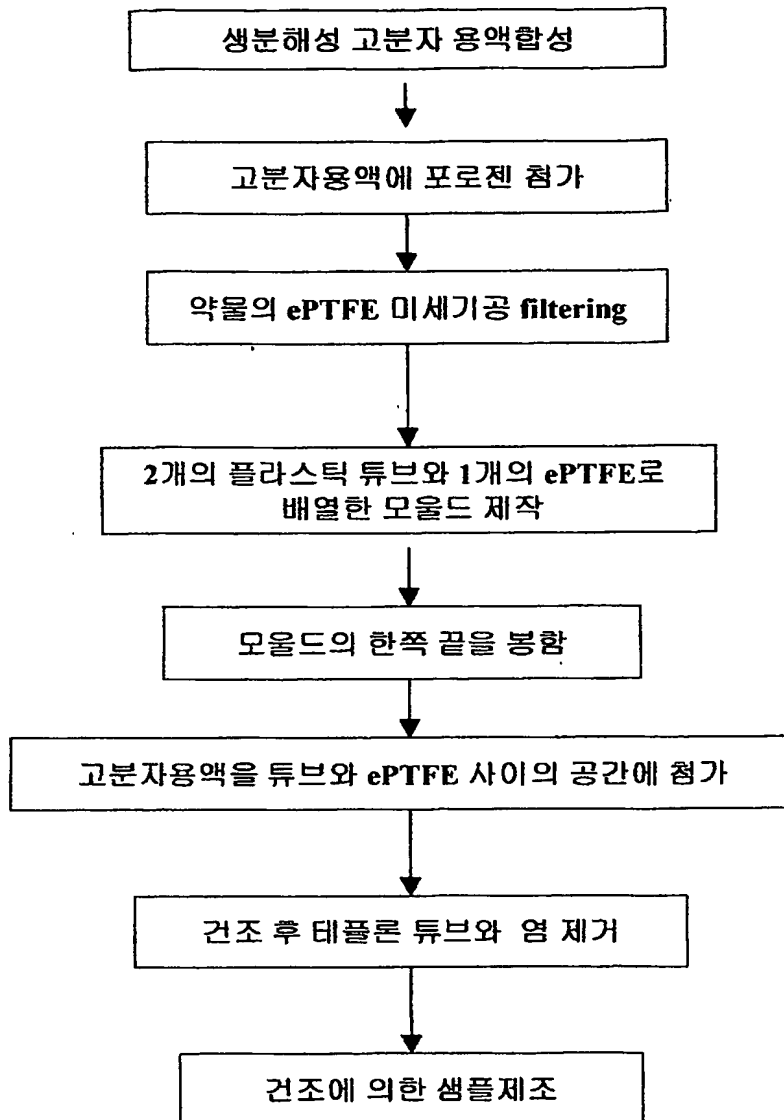
제 9항에 있어서, 상기 비분해성 인공혈관층의 표면이 물리적 혹은 화학적으로 개질된 것임을 특징으로 하는 하이브리드 인공혈관의 제조 방법.

【청구항 15】

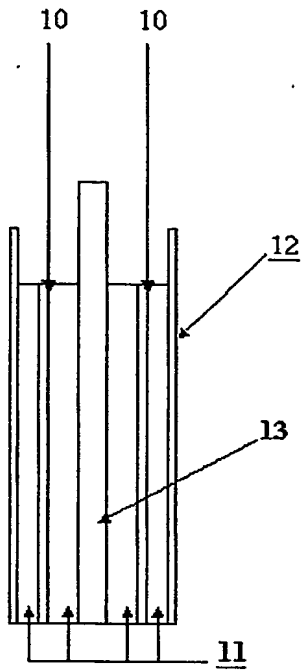
제 9항 내지 제 14항 중의 어느 한 항의 방법에 의하여 제조되는 조직공학 인공장치.

【도면】

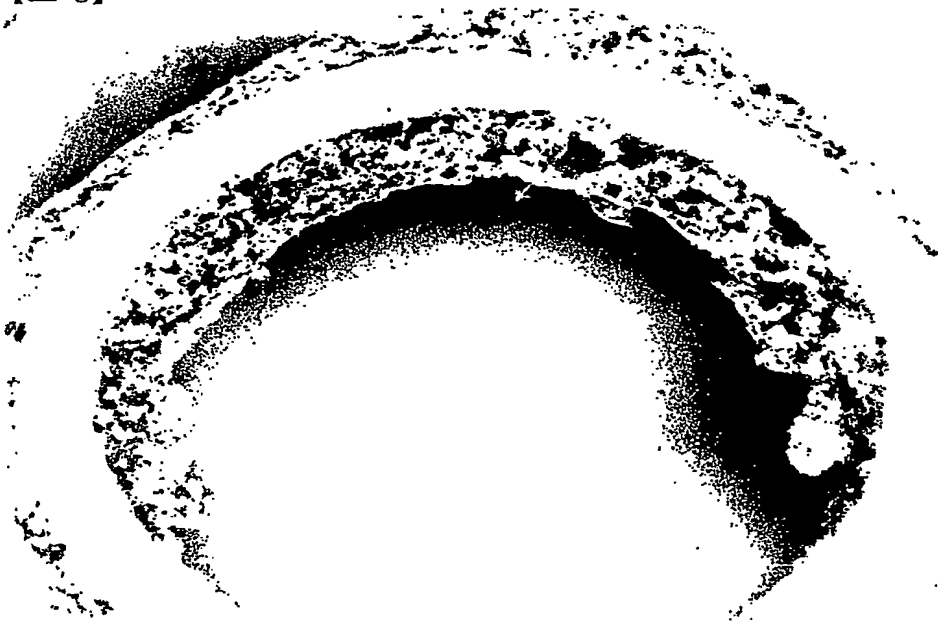
【도 1】



【도 2】

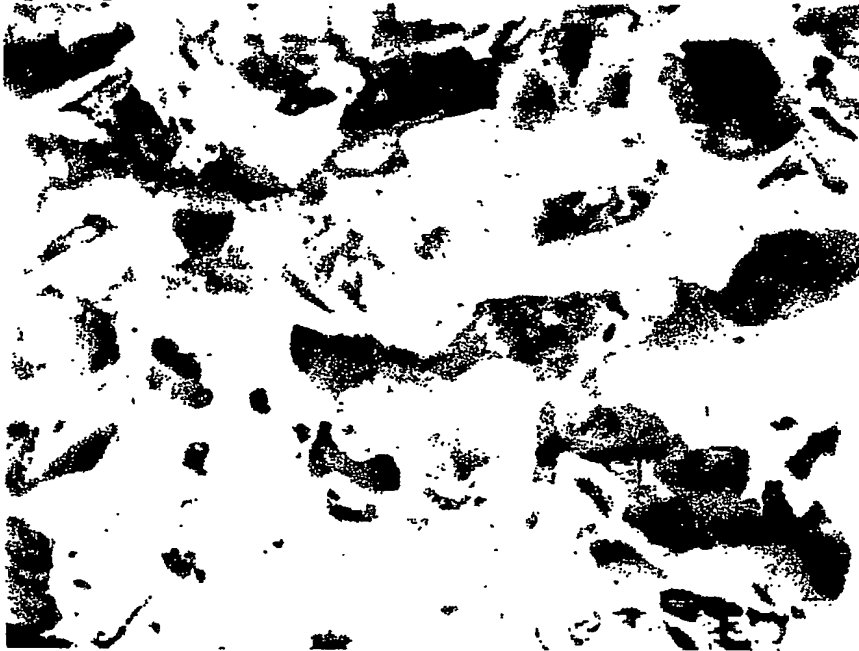


【도 3】

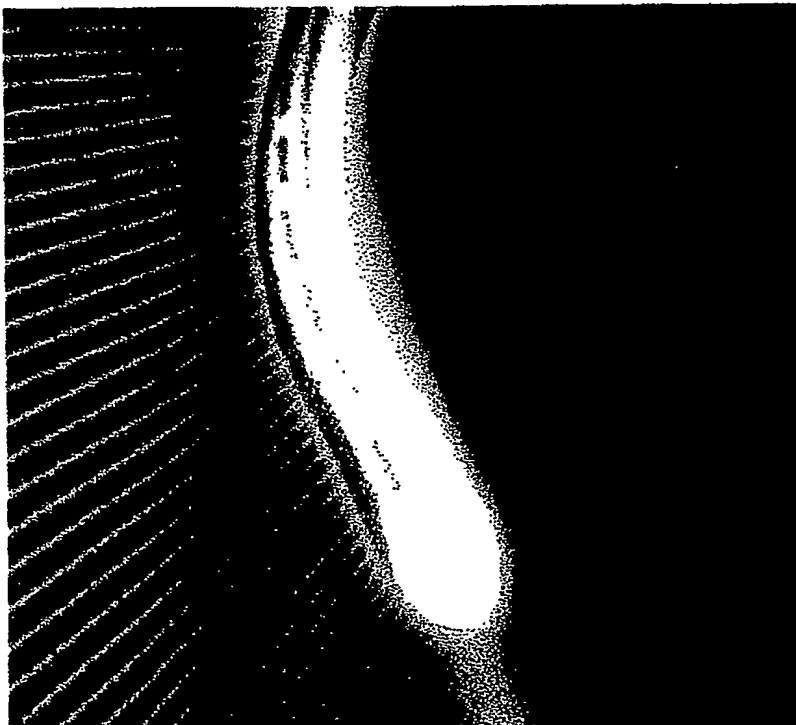


BEST AVAILABLE COPY

【도 4】

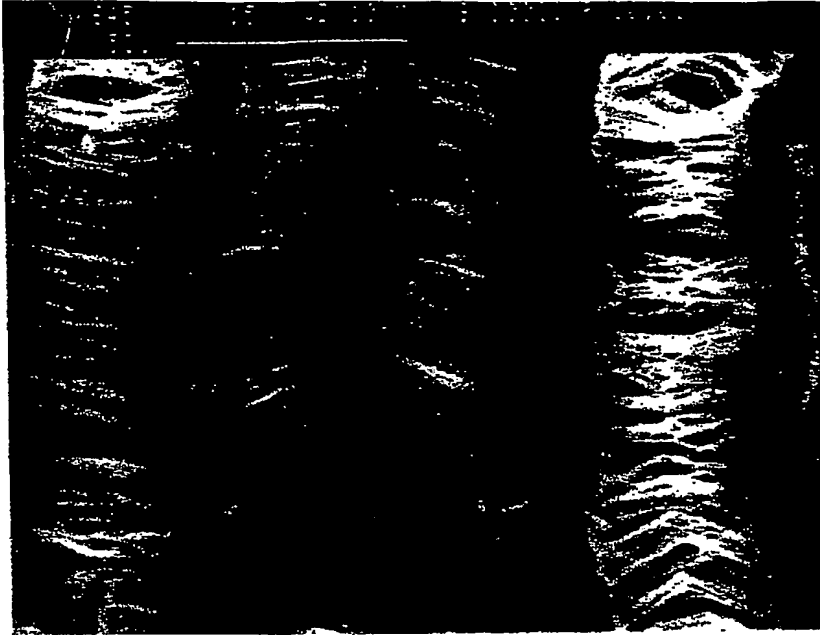


【도 5】



BEST AVAILABLE COPY

【도 6】



BEST AVAILABLE COPY

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.